

## ⑫ 特許公報 (B2)

平2-38591

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>  
 C 07 D 293/10  
 A 61 K 31/395  
 C 07 D 421/04  
 517/04

識別記号  
 ABE  
 ABC

庁内整理番号  
 7431-4C  
 7475-4C  
 6742-4C  
 7822-4C

⑭ 公告 平成2年(1990)8月31日

発明の数 6 (全14頁)

## ⑮ 発明の名称 ベンズイソセレナゾロン化合物

⑯ 特願 昭56-112076

⑯ 公開 昭57-67568

⑯ 出願 昭56(1981)7月16日

⑯ 昭57(1982)4月24日

優先権主張 ⑯ 1980年7月17日 ⑯ 西ドイツ(DE) ⑯ P3027075.8

⑰ 発明者 アンドレ・ヴエルター 西ドイツ国(デー-5000)ケルン71ブツヘンヴェーク9番  
 ⑰ 発明者 レオン・クリスチアエン ベルギー国(ベー-4150)ナンドリン・エール・クロワアンドレ5番

⑰ 発明者 フエルジナンド・ヴィルツーバイツ 西ドイツ国(デー-5000)ケルン71アカツイーエンヴェーク61番

⑯ 出願人 アー・ナツターマン・ウント・ツイー・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング 西ドイツ国(デー-5000)ケルン30ナツターマンアレー1番

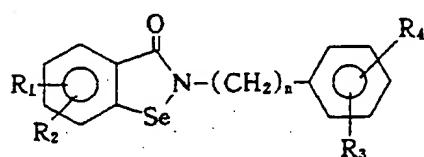
⑯ 復代理人 弁理士 佐藤辰男 外1名  
 審査官 塚中直子

1

2

## ⑰ 特許請求の範囲

## 1 一般式 I



(式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は同じであるかまたは異なるついててもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、C<sub>1~4</sub>-アルキル、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロを表わすかまたはR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が一緒になつてメチレンジオキシ基-O-CH<sub>2</sub>-O-を表わし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は同じであるかまたは異なるついててもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、C<sub>1~4</sub>-アルキル、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジー(C<sub>1~4</sub>-アルキル)-アミノを表わすか

またはR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>が一緒になつてメチレンジオキシ基-O-CH<sub>2</sub>-O-を表わすかまたはR<sub>3</sub>はR<sub>4</sub>が

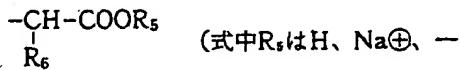
-CN、-COOR<sub>5</sub>または-CH(R<sub>6</sub>)-COOR<sub>5</sub> (式

中R<sub>5</sub>は水素、アルカリ金属イオンまたはC<sub>1~4</sub>-アルキルでありそしてR<sub>6</sub>は水素、メチルまたはエチルである)である場合には水素を表わし、そしてnは0であるかまたは1~4の整数である。ただしnが0であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が水素でありそしてR<sub>4</sub>が水素またはo-メチルであるあるいはnが1でありそしてR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が水素である場合を除く)を有するベンズイソセレナゾロン化合物。

2 式Iにおいてnが0でありそしてR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>またはR<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>のいずれかが水素を表わして他の置換基が弗素、塩素、臭素、ヒドロキシ、メトキシ、メチル、トリフルオロメチルおよび/

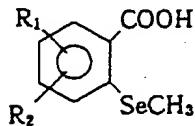
またはニトロである前記特許請求の範囲第1項に記載のベンズイソセレナゾロン化合物。

3 式Iにおいてnが0であるかまたは1~4の整数であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が水素を表わしそしてR<sub>4</sub>が-CN、-COOR<sub>5</sub>または



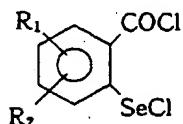
CH<sub>3</sub>または-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>でありそしてR<sub>6</sub>はH、-CH<sub>3</sub>または-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>である)である前記特許請求の範囲第1項に記載のベンズイソセレナゾロン化合物。

#### 4 一般式III



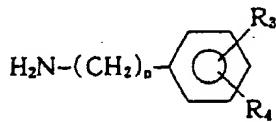
III

(式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は後記式Iの場合と同じ意味を有する)を有する2-メチルセレノ安息香酸を無機酸クロライドとの反応に付して生成する一般式IV



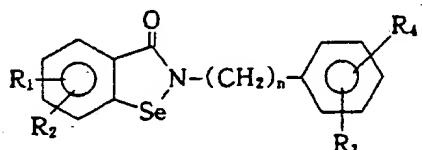
IV

(式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は後記式Iの場合と同じ意味を有する)を有するベンゾイルクロライドを閉環条件下において一般式V



V

(式中R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびnは後記式Iの場合と同じ意味を有する)を有するアミンと反応させることを特徴とする一般式(I)



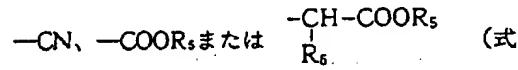
I

(式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は同じであるかまたは異なる

ていてもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、C<sub>1~4</sub>-アルキル、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロを表わすかまたはR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が一緒になつてメチレンジオキシ基一

5 O-CH<sub>2</sub>-O-を表わし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は同じであるかまたは異なるついてもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、C<sub>1~4</sub>-アルキル、C<sub>1~4</sub>-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジー(C<sub>1~4</sub>-アルキル)-アミノを表わすか

10 またはR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>が一緒になつてメチレンジオキシ基-O-CH<sub>2</sub>-O-を表わすかまたはR<sub>3</sub>はR<sub>4</sub>が

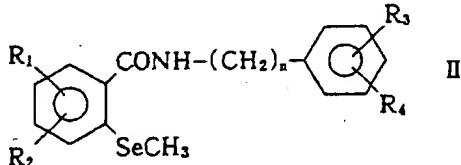


15 中R<sub>5</sub>は水素、アルカリ金属イオンまたはC<sub>1~4</sub>-アルキルでありそしてR<sub>6</sub>は水素、メチルまたはエチルである)である場合には水素を表わし、そしてnは0であるかまたは1~4の整数である。ただしnが0であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が水素で

20 ありそしてR<sub>4</sub>が水素または-O-メチルであるかあるいはnが1でありそしてR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が水素である場合を除く)を有するベンズイソセレナゾロン化合物の製法。

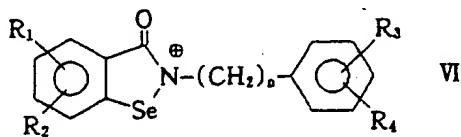
#### 5 一般式II

25



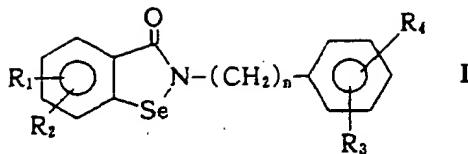
30

(式中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびnは後記式Iの場合と同じ意味を有する)を有する2-メチルセレノベンズアミドを無機酸クロライドの存在下で閉環に付して一般式VI

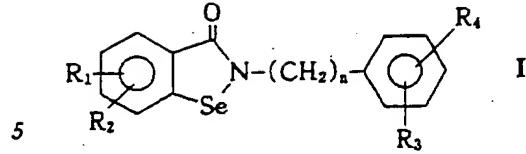


40 (式中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびnは後記式Iの場合と同じ意味を有する)を有する3-クロロ-1,2-ベンズイソセレナゾロニウム化合物を生成し、その後式VIの化合物を加水分解に付することを特徴とする一般式I

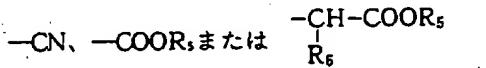
5



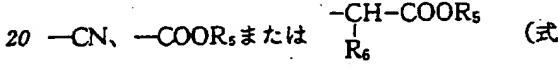
6



(式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は同じであるかまたは異なるついててもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロを表わすかまたはR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が一緒になってメチレンジオキシ基-O-CH<sub>2</sub>-O-を表わし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は同じであるかまたは異なるついててもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジー(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-アミノを表わすかまたはR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>が一緒になってメチレンジオキシ基-O-CH<sub>2</sub>-O-を表わすかまたはR<sub>3</sub>はR<sub>4</sub>が

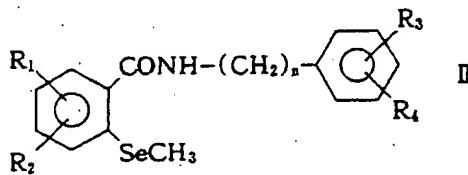


(式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は同じであるかまたは異なるついててもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロを表わすかまたはR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が一緒になってメチレンジオキシ基-O-CH<sub>2</sub>-O-を表わし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は同じであるかまたは異なるついててもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、C<sub>1-4</sub>-アルキル、C<sub>1-4</sub>-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジー(C<sub>1-4</sub>-アルキル)-アミノを表わすかまたはR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>が一緒になってメチレンジオキシ基-O-CH<sub>2</sub>-O-を表わすかまたはR<sub>3</sub>はR<sub>4</sub>が



中R<sub>5</sub>は水素、アルカリ金属イオンまたはC<sub>1-4</sub>-アルキルでありそしてR<sub>6</sub>は水素、メチルまたはエチルである)である場合には水素を表わし、そしてnは0であるかまたは1~4の整数である。ただしnが0であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が水素でありそしてR<sub>4</sub>が水素またはo-メチルであるあるいはnが1でありそしてR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が水素である場合を除く)を有するベンゼンソセレナゾロン化合物の製法。

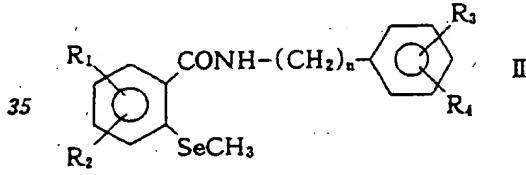
#### 6 一般式II



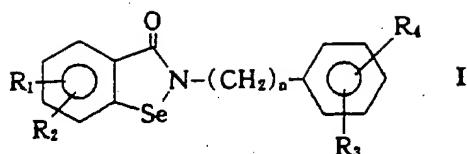
(式中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびnは後記式Iの場合と同一の意味を有する)を有する2-メチルセレノベンズアミドを臭素との反応に付し、ついで加熱し、生成物を反応混合物から分離することを特徴とする一般式I

中R<sub>5</sub>は水素、アルカリ金属イオンまたはC<sub>1-4</sub>-アルキルでありそしてR<sub>6</sub>は水素、メチルまたはエチルである)である場合には水素を表わし、そしてnは0であるかまたは1~4の整数である。ただしnが0であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が水素でありそしてR<sub>4</sub>が水素またはo-メチルであるあるいはnが1でありそしてR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が水素である場合を除く)を有するベンゼンソセレナゾロン化合物の製法。

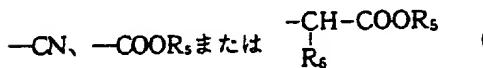
#### 7 一般式II



(式中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびnは後記式Iの場合と同一の意味を有する)を有する2-メチルセレノベンズアミドを臭素との反応に付し、ついで有機酸または塩基の存在下で加熱し、生成物を反応混合物から分離することを特徴とする一般式I

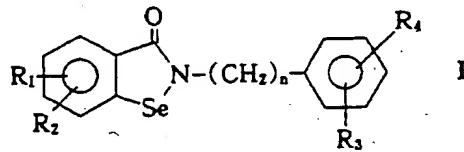


(式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は同じであるかまたは異なるついててもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、C<sub>1~4</sub>—アルキル、C<sub>1~4</sub>—アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロを表わすかまたはR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が一緒になつてメチレンジオキシ基—O—CH<sub>2</sub>—O—を表わし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は同じであるかまたは異なるついててもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、C<sub>1~4</sub>—アルキル、C<sub>1~4</sub>—アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジー(C<sub>1~4</sub>—アルキル)—アミノを表わすかまたはR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>が一緒になつてメチレンジオキシ基—O—CH<sub>2</sub>—O—を表わすかまたはR<sub>3</sub>はR<sub>4</sub>が



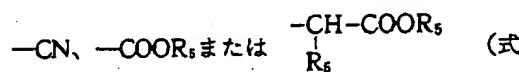
中R<sub>5</sub>は水素、アルカリ金属イオンまたはC<sub>1~4</sub>—アルキルでありそしてR<sub>6</sub>は水素、メチルまたはエチルである)である場合には水素を表わし、そしてnは0であるかまたは1~4の整数である。ただしnが0であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が水素でありそしてR<sub>4</sub>が水素または0—メチルであるかあるいはnが1でありそしてR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が水素である場合を除く)を有するベンズイソセレナゾロン化合物の製法。

#### 8. 一般式 I



(式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は同じであるかまたは異なるついててもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、C<sub>1~4</sub>—アルキル、C<sub>1~4</sub>—アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロを表わすかまたはR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が一緒になつてメチレンジオキシ基—O—CH<sub>2</sub>—O—を表わし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は同じであるかまたは異なるついててもよく、各々は水素、

弗素、塩素、臭素、C<sub>1~4</sub>—アルキル、C<sub>1~4</sub>—アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジー(C<sub>1~4</sub>—アルキル)—アミノを表わすかまたはR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>が一緒になつてメチレンジオキシ基—O—CH<sub>2</sub>—O—を表わすかまたはR<sub>3</sub>はR<sub>4</sub>が

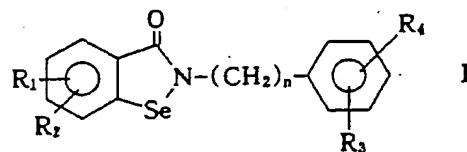


中R<sub>5</sub>は水素、アルカリ金属イオンまたはC<sub>1~4</sub>—アルキルでありそしてR<sub>6</sub>は水素、メチルまたはエチルである)である場合には水素を表わし、そしてnは0であるかまたは1~4の整数である。ただしnが0であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が水素でありそしてR<sub>4</sub>が水素または0—メチルであるかあるいはnが1でありそしてR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が水素である場合を除く)を有するベンズイソセレナゾロン化合物を通常の薬学的希釈剤または担体と共に含有する抗炎症または抗リウマチ剤。

#### 20 発明の詳細な説明

本発明は新規なベンズイソセレナゾロン類、これらの製法、ならびに抗炎症剤および抗リウマチ剤に関する。

本発明によるベンズイソセレナゾロン類は一般式 I



(式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は互いに同じであるかまたは異なるついててもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、たとえばメチルまたはエチルのようなC<sub>1~4</sub>—アルキル、たとえばメトキシのようなC<sub>1~4</sub>—アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルまたはニトロを表わすかまたは一緒になつた2個の隣接置換基すなわちR<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が一緒になつてメチレンジオキシ基—O—CH<sub>2</sub>—O—を表わし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は互いに同じであるかまたは異なるついててもよく、各々は水素、弗素、塩素、臭素、C<sub>1~4</sub>—アルキル、C<sub>1~4</sub>—アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、ジー(C<sub>1~4</sub>—アルキル)アミノを表わすかまたはR<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>が一緒にな

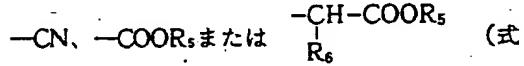
つてメチレンジオキシ基—O—CH<sub>2</sub>—O—を表わすかまたはR<sub>3</sub>はR<sub>4</sub>が—CN、—COOR<sub>5</sub>または



はたとえばカリウムイオンまたは特にナトリウムイオンのようなアルカリ金属イオンあるいはC<sub>1</sub>～一アルキルでありそしてR<sub>6</sub>は水素、メチルまたはエチルである)である場合には水素でありそしてnは0または1～4の整数を表わす)に相当するが、既知化合物の2-フェニル-1, 2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン、2-0-トリル-1, 2-ベンズイソセレナゾロン-3(2H)-オンおよび2-ベンジル-1, 2-ベンズイソセレナゾロン-3(2H)-オンすなわち前記一般式Iにおいてnが0であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が水素でありそしてR<sub>4</sub>が水素または0-メチルであるかまたはnが1でありそしてR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が水素である化合物は上記の定義から除外される。

一般式Iのベンズイソセレナゾロン類の中により好ましい化合物はnが0でありそしてR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>またはR<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>のいずれかが水素を表わし、他の置換基(R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>またはそれぞれに、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>)が弗素、塩素、臭素、ヒドロキシ、メトキシ、メチル、トリフルオロメチルおよび/またはニトロを表わす化合物である。

別の好ましい一般式Iのベンズイソセレナゾロン類の群は式中nが0または1～4の整数であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が水素を表わしそしてR<sub>4</sub>が



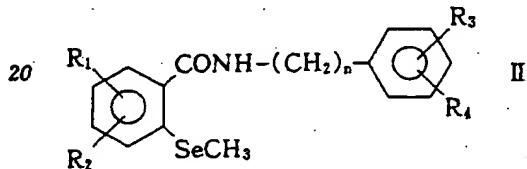
中R<sub>6</sub>はH、Na<sup>+</sup>、—CH<sub>2</sub>または—C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>でありそしてR<sub>6</sub>はH、—CH<sub>2</sub>または—C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>である)を表わす化合物である。

本発明による化合物中のイソセレナゾロン環の窒素原子の好ましい置換基はたとえばnが0の場合には4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-メチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-ニトロフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、

2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、2-フルオロフェニルおよび3-メトキシフェニル、nが0でない場合には2-(4-フルオロフェニル)-エチル、4-フェニルブチル、3

5-フェニルプロピル、2-フェニルエチルおよび4-(4-クロロフェニル)-ブチル、nが0でありそしてR<sub>6</sub>が水素である場合には4-ヒドロキシカルボニルフェニル、4-エトキシカルボニルフェニル、4-ヒドロキシカルボニルメチルフェニル、4-エトキシカルボニルメチルフェニル、4-[1-(ヒドロキシカルボニル)-エチル]-フェニル、4-[1(エトキシカルボニル)-エチル]-フェニルおよび4-シアノフェニルである。

15 本発明はさらに式Iのベンズイソセレナゾロン類製造のための新規中間体生成物にも関する。かかる中間体生成物は一般式II



(式中R<sub>1</sub>～R<sub>4</sub>およびnは式Iの場合と同じ意味を有する)に相当する。

本発明の式Iのベンズイソセレナゾロン類は多くの疾病的治療に使用されうる。たとえばそれは感染症の予防的処置または治療において、悪性腫瘍の治療処置のために、免疫系の刺激のためにまたはW.Krauss氏およびP.Oehme氏による「Das Deutsche Gesundheitswesen」第34巻(37)巻第1713～1718頁(1979年)および第34(37)巻第1769～1773頁(1979年)に定義されているようなセレン欠乏症の治療に有用である。

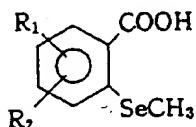
35 しかしながら、式Iのベンズイソセレナゾロン類は特にそれらの抗動脈硬化性および抗炎症性に特徴を有す。すなわち、それらはたとえば関節症または慢性多発関節炎のようなリウマチ性疾患の治療に特に有用である。本発明の新規な化合物は40 毒性が低く、しかも既知の抗炎症剤に比して潰瘍や胃腸刺激を起さないので非常に良好な相容性を有する点に特徴がある。

驚くべきことに、式Iを有する本発明による新規な化合物は非常に良好な抗炎症活性を有すると

一緒にこの適用分野で今まで知られている化合物よりも実質的に増大された治療範囲を示す。さらにこれらはたとえば胸やけ、潰瘍形成、腸出血などのような望ましくない副作用を全く示さない。これらはさらに非常に低い毒性値すなわち LD<sub>50</sub> 2500~5000mg/kg (マウスまたはラットの経口投与の場合) を有する。これはセレン化合物が一般には非常に有毒な化合物として考えられているのでなおさら驚くべきことである。

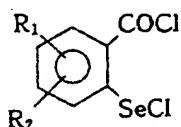
一般式 I を有する本発明の新規なベンズイソセレナゾロン類は以下のように製造されうる。

a) 一般式 III



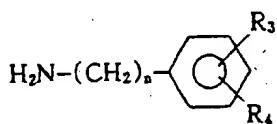
III

(式中 R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は式 I の場合と同じ意味を有する) 有する 2-メチルセレノ安息香酸を無機酸クロライドとの反応に付し、生成する一般式 IV



IV

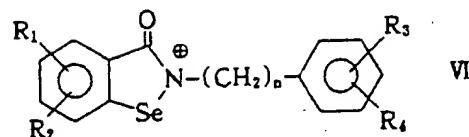
(式中 R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は式 I の場合と同じ意味を有する) 有するベンズイソセレナゾロンを開環条件下において一般式 V



V

(式中 R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> および n は式 I の場合と同じ意味を有する) を有するアミンとの反応に付して一般式 I のベンズイソセレナゾロン類を生成させるか、または

b) 一般式 II を有する 2-メチルセレノベンズアミドを無機酸クロライドの存在下で閉環して一般式 VI



VI

(式中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> および n は式 I の場合と同じ意味を有する) を有する 3-クロロ-1、2-ベンズイソセレナゾロニウム化合物を生成しついで式 VI の化合物を加水分解に付して対応する式 I のベンズイソセレナゾロンを生成させるか、または

c) 一般式 II を有する 2-メチルセレノベンズアミドを臭素との反応に付しついでできる限り有機の酸または塩基の存在下で加熱しそして最後に生成する式 I のベンズイソセレナゾロンを反応混合物から分離させる。

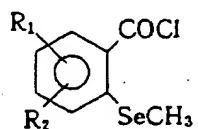
本発明方法の態様 a) ではその製法条件は、R.Lesser および R.Weiss 両氏による「Ber」第57巻第1077~1082頁 (1924) および R.Weber および M.Renson 両氏による「Bull.Soc.Chim.France」1976年(7/8)第1124~1126頁に記載の条件に相当する。式 III による出発化合物はたとえば以下のものであることができる。

- 2-メチルセレノ安息香酸
- 2-メチルセレノ-4-メチル安息香酸
- 2-メチルセレノ-4-フルオロ安息香酸
- 2-メチルセレノ-4-クロロ安息香酸
- 2-メチルセレノ-4-メトキシ安息香酸
- 2-メチルセレノ-5-ニトロ安息香酸
- 2-メチルセレノ-5-クロロ安息香酸
- 2-メチルセレノ-3-メトキシ安息香酸
- 2-メチルセレノ-4-トリフルオロメチル安息香酸

- 2-メチルセレノ-5-メトキシ安息香酸
- 2-メチルセレノ-6-メトキシ安息香酸
- 2-メチルセレノ-4,5-ジクロロ安息香酸
- 2-メチルセレノ-3,4-メチレンジオキシ安息香酸
- 2-メチルセレノ-3,4-ジメチル安息香酸
- 2-メチルセレノ-3,4-ジクロロ安息香酸

本発明方法の態様 b) およびそれの詳細な製法条件は R.Weber および M.Renson 両氏による「Bull.Soc.Chim.France」1976年(7/8)第1124~1126頁に相当する。

式Ⅱを有する本発明による新規な中間体生成物は一般式Ⅲの2-メチルセレノ安息香酸をジクロロメチルアルキルエーテル特にジクロロメチル低級アルキルエーテルすなわち特に好ましくはジクロロメチルメチルエーテルとの反応に付しついで生成する一般式VII



VII

(式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は式Iの場合と同じ意味を有する)の2-メチルセレノ安息香酸クロライドを好ましく酸結合剤の存在下において一般式Vのアミンと反応させることにより得られる。

さらに一般式Iを有する本発明によるベンズイソセレナゾロン類は無機酸クロライドとしてたとえば特に五塩化りんを使用して本発明方法の態様c)により製造されうる。

一般式Iを有する本発明によるベンズイソセレナゾロン類は通常の方法で製剤に変換されうる。たとえ式Iの活性剤はそのままでかまたは通常混合される適当な製薬学的希釈剤および/または担体物質と一緒にして使用されうる。本発明による化合物は充分な血液または組織中活性剤レベルの形成および維持が保証されるならばたとえば全身的に任意の通常の形態で人および動物のための医薬として使用されうる。これは適当な投与量で経口または直腸によるまたは非経口な投与により達成されうる。適用される製剤は望ましい投与法にしたがつてたとえば錠剤、糖衣錠、カプセル、坐薬、顆粒、溶液、乳濁液、懸濁液、ゾルまたはゲルとして単一の適量投与であるのが好ましい。一般に本発明による化合物は1日当たり10~1000mg、好ましくは30~300mgの投与量で投与される。1日の投与量は単一投与量またはいくつかの投与量に分けて投与されうる。1日の投与量は1日当たり2回または3回の投与量に分けるのが好ましい。

たとえば錠剤、カプセル、顆粒または粉末として経口投与される製剤の調製で使用されうる適当な担体物質の例としてはたとえば炭酸カルシウム、りん酸カルシウム、澱粉、砂糖、ラクトース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチ

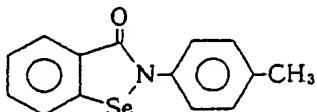
ン、ポリビニルピロリドン、アラビアガム、ソルビトール、微晶性セルロース、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、シエラツクなどをあげることができる。錠剤は通常の方法で被覆されうる。経口用液体製剤は水性または油性の懸濁液または溶液、シロップ、エリキシルなどであることができる。かかる製剤は常の方法で調製される。注射用では水性または油性の懸濁液または溶液、投与前に溶解される、充填剤と一緒になつた粉末製剤または凍結乾燥生成物が使用されうる。かかる製剤は通常の方法で調製される。

また一般式Iを有する本発明による新規な生成物はさらに既知である薬学的に許容しうる担体物質たとえばポリエチレングリコール、ラノリン、ココナツツバター、ウイテブゾル(登録商標)などを含有する坐薬として直腸に適用されうる。外用製剤は通常の成分を使用して通常の方法で軟膏またはクリームとして製造されるのが好ましい。

以下に本発明をさらに説明するために実施例を示すが、しかし本発明はこれらに限定されるものではない。

## 実施例 1

2-(4-メチルフェニル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン



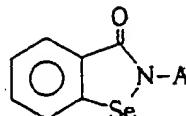
窒素雰囲気下において100ccの四塩化炭素中に溶解した5.54gのp-トルイジンを攪拌しながらしかも氷冷却(10°C以下の温度)しながら80ccの四塩化炭素中に溶解した4gのo-クロロセレノ安息香酸クロライドの溶液に滴加する。添加終了後、1時間攪拌を続ける。生成する沈殿を汎過し、少量の四塩化炭素、0.5N塩酸および水で連続的に洗浄しついで乾燥させそして四塩化炭素から再結晶させる。収量4.0g(理論値の90%)、F.p.: 173~174°C。

o-クロロセレノ安息香酸クロライドはA.RuwetおよびM.Renson両氏による「Bull.Soc.Chim.Bely.」第75巻第157~168頁(1966年)に記載のようにo-メチルセレノ安息香酸をチオニルクロライドと反応させることにより得られた。

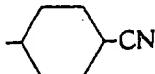
15

## 実施例 2~12

実施例 1 に記載のように相当して置換されたア

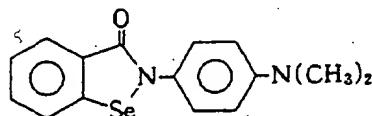
ニリン誘導体を使用して以下の化合物が製造され  
た。

実施例No	-A	実験式	理論収率(%) F.p.(°C)	
			理論収率(%)	F.p.(°C)
2		C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> FNOSe	69	179~180
3		C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> ClNOSe	72	185~186
4		C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> Se	65	181~184
5		C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Se	66	286
6		C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>2</sub> Se	71	199~201
7		C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>2</sub> Se	60	176
8		C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> FNOSe	75	165~167
9		C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> Se	72	167~169
10		C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>2</sub> Se	63	204~206
11		C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> Se	63	162~164

実施例No.	-A	実験式	理論収率(%)	F.p.(°C)
12		C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> NOSe	58	230~232

## 実施例 13

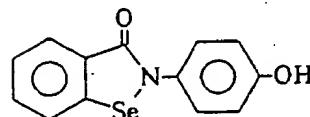
2-(4-ジメチルアミノフェニル)-1,2-ベンズイソセレナゾロン-3(2H)-オーン



窒素雰囲気下において60ccの四塩化炭素中における2.8gの4-ジメチルアミノアニリンおよび3.2gのトリエチルアミンの溶液を攪拌しながら氷冷却しながら(10°C以下の温度)30ccの四塩化炭素中における3.82gのo-クロロセレノ安息香酸クロライドの溶液に滴加する。添加終了後、室温でさらに1時間攪拌を続ける。生成する沈殿を沪去し、乾燥させそして少量の水と共に攪拌する。不溶性の粗最終生成物をトルエン/ヘキサンから再結晶させる。収量2.8g(理論値の59%)、F.p.: 220~222°C。

## 実施例 14

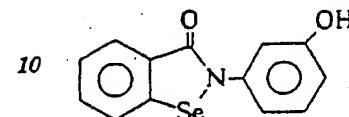
2-(4-ヒドロキシフェニル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オーン



窒素雰囲気下において200ccのテトラヒドロフラン(THF)および2ccのビリジン中に溶解した4.58gの4-アミノフェノールを攪拌しながら氷冷却しながら(10°C以下の温度で)30ccのTHF中における3.3gのo-クロロセレノ安息香酸クロライドの溶液に加える。添加終了後混合物を室温で攪拌し、溶媒を真空下で蒸発させて残留物を氷と希塩酸との混合物中に注ぐ。生成する沈殿を沪去そしてエタノールから再結晶させる。収量2.3g(理論値61%)、F.p.: 253~254°C。

## 実施例 15

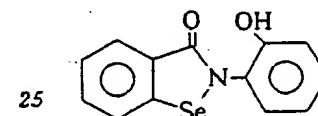
2-(ヒドロキシフェニル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オーン



実施例14に記載のように、2-(3-ヒドロキシフェニル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オーンは5.1gのo-クロロセレノ安息香酸クロライドおよび6.8gの3-ヒドロキシアニリンから製造される。収量2.5g(理論値の43%)、F.p.: 195~197°C。

## 実施例 16

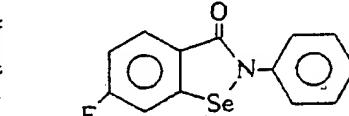
2-(2-ヒドロキシフェニル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オーン



実施例14に記載のように、2-(2-ヒドロキシフェニル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オーンは2gのo-クロロセレノ安息香酸クロライドおよび2.7gの2-ヒドロアニリンから製造される。収量0.91g(理論値の40%)、F.p.: 194~196°C。

## 実施例 17

6-フルオロー-2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オーン



3.09gの4-フルオロー-2-メチルセレノ安息香酸アリドを100ccのトルエン中における4.16gの五塩化りんの懸濁液に激しく攪拌しながら滴加する。添加終了後生成する混合物を2時間還流

19

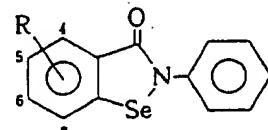
しついで真空中で蒸発させる。残留物を0℃において無水エタノールで磨碎する。生成する3-クロロ-6-フルオロー-2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾリウムクロライドを沪去し、20ccの水と60ccのアルコールとの混合物中に懸濁しついで充分に溶解するまで70℃に加熱する。生成する溶液を1時間還流し、その後蒸発させそして生\*

20

\*成する沈殿を沪去しついでベンゼン／トルエンから再結晶させる。収量1.67g（理論値の57%）、F.p.: 220℃。

## 実施例 18~24

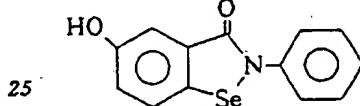
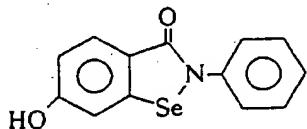
5 実施例17に記載のようにして以下の対応する2-メチルセレノ安息香酸アニリドから出発して以下の化合物が製造される。



実施例№	R	実験式	理論収率(%)	F.p.(℃)
18	6-CH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NOSe	53	242
19	6-Cl	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> ClNOSe	20	280~282
20	6-OCH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>2</sub> Se	40	189
21	5-NO <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> ClNOSe	42	273
22	5-Cl	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> ClNOSe	10	247
23	7-OCH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>2</sub> Se	12	145
24	-6,7-O-CH <sub>2</sub> -O-	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>2</sub> Se	10	192

## 実施例 25

6-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン



実施例17に記載のようにして6-ベンジルオキシ-2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンは5.95gの4-ベンジルオキシ-2-メチルセレノ安息香酸アニリドおよび6.2gの五塩化りんから製造される。収量2.45g（理論値の43%）、F.p.: 198℃。

J. P. Greenstein および M. Winitz両氏著「Chemistry of the Amino Acids」(1961) 第2736頁に記載のようにしてこの化合物中のベンジル基をバラジウムの存在下において水素で分裂しそして得られる生成物をエタノールから再結晶させる。収量16g（理論値の62%）、F.p.: 235℃。

## 実施例 25a

5-ヒドロキシ-2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン

実施例17に記載のようして5-ベンジルオキシ-2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンは4.1gの5-ベンジルオキシ-2-メチルセレノ安息香酸アニリドおよび4.3gの五塩化りんを反応させることにより製造される。収量1.49g（理論値の38%）、F.p.: 143℃。

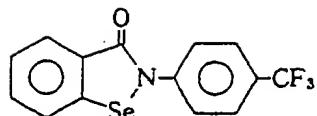
実施例25に記載のようしてベンジル基はこの化合物から分裂される。生成する生成物はエタノールから再結晶させる。収量0.49g（理論値の43%）、F.p.: 192℃。

## 実施例 26

2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン

40 1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン

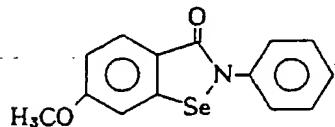
21



窒素雰囲気下に0°Cにおいて10ccのジクロロメタン中における0.44gの臭素の溶液を40ccのジクロロメタン中における1gのN-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-メチルセレノ安息香酸アミドの溶液に滴加する。添加終了後室温で30分間攪拌を続けそして反応混合物を30°Cで真空中において蒸発させる。生成する残留物を50ccの無水酢酸と混合し、その混合物を3時間還流しついで氷-水と混合する。生成する沈殿を吸引沪過しついでエタノール/トルエンから再結晶させる。収量0.8g(理論値の84%)、F.p.: 246~248°C。

## 実施例 27

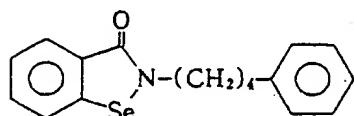
6-メトキシ-2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン



窒素雰囲気下に0°Cにおいて10ccジクロロメタン中における0.88gの臭素の溶液を40ccのジクロロメタン中における1.76gのN-フェニル-4-メトキシ-2-メチルセレノ安息香酸アミドの溶液に滴加する。添加終了後混合物を30分間攪拌する。生成する沈殿を吸引沪過しそして20ccのピリジンと混合する。この混合物を3時間還流しついで氷-水と混合する。生成する粗物質をエタノール/ベンゼンから再結晶させる。収量1.2g(理論値の72%)、F.p.: 189°C。

## 実施例 28

2-(4-フェニルブチル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン



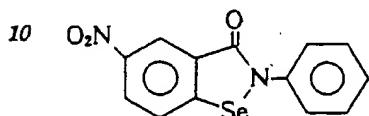
2-(4-フェニルブチル)-1,2-ベンズイ

22

ソセレナゾール-3(2H)-オンは2gのN-(4-フェニルブチル)-2-メチルセレノ安息香酸アミドおよび0.92gの臭素から実施例26に記載のようにして製造される。収量1.26g(理論値の66%)、F.p.: 97~99°C。

## 実施例 29

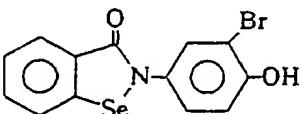
5-ニトロ-2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン



5-ニトロ-2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンは1.2gのN-フェニル-5-ニトロ-2-メチルセレノ安息香酸アミドおよび0.57gの臭素から実施例27に記載のようにして製造される。収量0.81g(理論値の71%)、F.p.: 273°C。

## 実施例 30

2-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン

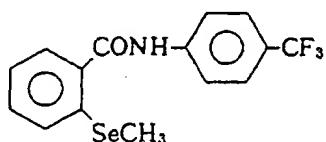


窒素雰囲気下に室温において500ccの酢酸中に0.53gの臭素の溶液を40ccの酢酸中における1gのN-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルセレノ安息香酸アミドの溶液に滴加する。添加終了後室温で1時間攪拌を続けそして混合物を2時間還流しついで氷-水と混合させる。生成する沈殿を沪去しついでエタノール/ベンゼンから再結晶させる。収量0.58g(理論値の48%)、F.p.: 232~234°C。

## 実施例 31

N-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-メチルセレノ安息香酸アミド

40



23

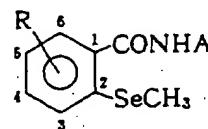
11.725 g の 2-メチルセレノ安息香酸および 0.1 g の無水亜鉛 (II) クロライドを 50cc のジクロロメタン中に懸濁しついでこれに 9.2 g の  $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジクロロメチルエーテルを滴加する。1 時間後、生成する透明溶液を真空中で蒸発させ、その油状残留物を四塩化炭素中に溶解し、活性炭で沪過しついで蒸発させる。生成する 2-メチルセレノ安息香酸クロライドを 50cc のテトラヒドロフラン中に溶解し、これを氷冷却しながら 70cc のテトラヒドロフランおよび 6 g のトリエチルアミン中

24

における 8.86 g の 4-トリフルオロメチルアニリンの溶液に滴加する。混合物を 10 時間室温で保存しついで氷および希塩酸と混合させる。生成する沈殿を沪去し、乾燥させついでトルエン/ヘキサンから再結晶させる。収量 9.06 g (理論値の 82 %), F.p.: 174~176°C.

## 実施例 32~44

実施例 31 に記載のようにして以下のメチルセレノ安息香酸アミドが対応する芳香族酸およびアミンから製造される。



実施例No	-R	-A	実験式	F.p.(°C)
32	-H		C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> NOSe	61~62
33	-H		C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>2</sub> Se	202~204
34	-H		C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>2</sub> Se	155~157
35	5-Cl		C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClNOSe	167~170
36	4-Cl		C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClNOSe	175
37	4-F		C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> FNOSe	173~174
38	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> NOSe	154~155
39	4-CF <sub>3</sub>		C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NOSe	175~178

25

26

実施例No.	-R	-A	実験式	F.p.(°C)
40	5-NO <sub>2</sub>		C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Se	205
41	6-OCH <sub>3</sub>		C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Se	138~140
42	4-CH <sub>3</sub>		C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> Se	175
43	3-OCH <sub>3</sub>		C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> Se	129
44	3,4-O-CH <sub>2</sub> -O-		C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> Se	150~153

## 実施例 45

## 錠剤

2-(4-クロロフェニル)-1,2-ベンズイ 20  
 ソセレナゾール-3(2H)-オン 30mg  
 ラクトース 150mg  
 微晶性セルロース 50mg  
 カルシウムカルボキシメチルセルロース 7mg  
 ステアリン酸マグネシウム 3mg 25  
 通常の装置を使用し、通常の方法で上記各成分を混合しそして圧搾して錠剤にする。所望により生成する錠剤は通常の剤皮で被覆されうる。

## 実施例 46

## 錠剤

2-(4-フルオロフェニル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン 30mg  
 ラクトース 150mg  
 微晶性セルロース 50mg  
 カルシウムカルボキシメチルセルロース 7mg 35  
 ステアリン酸マグネシウム 3mg  
 上記の生成する各成分を通常の装置を使用し、通常の方法で混合しついで圧搾する。所望により生成する錠剤を通常の剤皮で被覆してもよい。

## 実施例 47

## 錠剤

2-(4-ヒドロキシフェニル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン 30mg  
 ラクトース 150mg

微晶性セルロース

50mg

カルシウムカルボキシメチルセルロース 7mg

3mg

ステアリン酸マグネシウム

150mg

上記の生成する各成分を通常の装置を使用して通常の方法で混合しついで圧搾する。所望により生成する錠剤を通常の剤皮で被覆してもよい。

## 実施例 48

## 錠剤

2-(4-トリフルオロフェニル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン 50mg  
 微晶性セルロース 150mg  
 クチナ(Cutina) HR 15mg  
 ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート 20mg

## 実施例 49

## 錠剤

2-(4-シアノフェニル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン 50mg  
 微晶性セルロース 150mg  
 クチナHR 15mg  
 ヒドロキシプロピルセルロースフタレート 20mg

## 実施例 50

## カプセル

2-(4-フェニルブチル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オン 30mg  
 ラクトース 102mg  
 微晶性セルロース 56mg

27

コロイド性二酸化珪素 2mg  
 上記各成分を通常の装置を使用して通常の方法で混合し、顆粒状にしついでハードゲラチンカプセル中に充填する。

実施例 51

カプセル

5—フルオル—2—フエニル—1,2—ベンズイソセレナゾール—3(2H) —オン 30mg  
 ラクトース 102mg  
 微晶性セルロース 56mg  
 コロイド性二酸化珪素 2mg

上記各成分を通常の装置を使用し、通常の方法

28

で混合し、顆粒状にしついでハードゲラチンカプセル中に充填する。

実施例 52

カプセル

5—クロロー—2—フエニル—1,2—ベンズイソセレナゾール—3(2H) —オン 50mg

タルク 5mg  
 エアロシル 10mg

上記各成分を通常の装置を使用し、通常の方法で混合し、顆粒状にしついでハードゲラチンカプセル中に充填する。